

Aus der Hals-Nasen-Ohren - Universitätsklinik
Frankfurt am Main

Direktor: Professor Dr. med. R. Mittermaier

Über die Häufigkeit und Bewertung pathologischer
Epithelverhältnisse der Kehlkopfschleimhaut beim
Kehlkopfkarcinom

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

der hohen medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe - Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Gunhild Micknat aus Köln

Frankfurt am Main 1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546410_0035

Aus der Hals-Nasen-Ohren - Universitätsklinik
Frankfurt am Main

Direktor: Professor Dr. med. R. Mittermaier

Über die Häufigkeit und Bewertung pathologischer
Epithelverhältnisse der Kehlkopfschleimhaut beim
Kehlkopfkarcinom

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

der hohen medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe - Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Gunhild Micknat aus Köln

Frankfurt am Main 1966



Dekan: Professor Dr. O. Käser

Referent: Professor Dr. Mittermaier

Korreferent: Professor Dr. Rotter

Mündliche Prüfung: 16. Dezember 1966

Über die Häufigkeit und Bewertung pathologischer Epithelverhältnisse der Kehlkopfschleimhaut beim Kehlkopfkarzinom.

E. Müller (1958) berichtete über histologische Untersuchungen an 25 exstirpierten Kehlköpfen, bei denen er auf der makroskopisch gesunden Kehlkopfhälfte nur in Ausnahmefällen normale Epithelverhältnisse angetroffen hat. 16 seiner Fälle zeigten eine Plattenepithel-metaplasie von unterschiedlicher Ausdehnung und Dicke. Hier und auch an Stellen mit physiologischer Epithelverteilung wurden Veränderungen in Form von Basalzellwucherungen, Papillenbildung und abnormer Differenzierung gefunden. 5 Fälle (20 %) zeigten sogar ein mikroskopisch kleines Karzinom. Nähere Angaben über ihre Lokalisation fehlen. Müller nimmt auch nicht Stellung zu der wichtigen Frage, ob die Karzinome eine echte multizentrische Entstehung erkennen liessen. Unter der Voraussetzung, dass sich die Epithelverhältnisse beider Kehlkopfhälften weitgehend gleichen, glaubte sich Müller aufgrund seiner morphologischen Befunde berechtigt, Rückschlüsse auf die Karzinomentstehung auf der Gegenseite zu ziehen.

Nun sind aber die Kenntnisse über Art und Ausbreitung der Epitheldecke im Kehlkopfinnern doch noch recht mangelhaft. Schon im ausgehenden 19. Jahrhundert haben Heymann (1889), Kanthack (1889) und Zilliacus (1905) ganz unterschiedliche Verteilungsmuster für das Plattenepithel der gesunden menschlichen Kehlkopfschleimhaut entdeckt, wobei die grösstenteils mit respiratorischem Epithel überzogene Epiglottis schon bei Kleinkindern und Neugeborenen

(Minningerode, 1961/62), sogar bei Föten (Patzelt, 1923) eingesprengte Plattenepithelinseln aufwies. In neuerer Zeit fanden Noell (1960), sowie Ruckes und Causé (1964) eine mit zunehmendem Alter fortschreitende Ausbreitung von Plattenepithel, insbesondere im Bereich des Taschenbandes und des Sinus Morgagni. Jelinek (1965) konnte dagegen keine Korrelation zwischen Plattenepithelmetaplasie einerseits und Alter und Geschlecht andererseits finden. Birnmeyer (1960) vertritt gleichfalls die Meinung, dass der Ausbreitung ortsfremden Plattenepithels im Larynx offenbar eine einheitliche, wahrscheinlich von Konstitution und Alter der Individuen unabhängige Reaktionsweise des Epithels auf äussere Schädigungen, namentlich auf Inhalationsnoxen zugrunde liegt. Experimentelle Beweise hierfür legten Wittekind und Strüder (1953) u. a. vor, die zeigen konnten, dass z. B. mit steigendem Tabakkonsum die Häufigkeit und Ausdehnung der Plattenepithelmetaplasie am Tracheobronchialbaum wächst. Das gleiche gilt auch für den Kehlkopf; man denke hier an die Laryngitis sicca infolge langdauernder beruflicher Hitzeexposition bei Hochofenarbeitern und Heizern (Lit. bei Nessel, 1965)

Nach den vielfältigen klinischen, experimentellen und morphologischen Beobachtungen steht ausser Frage, dass dem Karzinom des Respirationstraktes eine Plattenepithelmetaplasie des Flimmerepithels vorausgeht. Sie stellt den ersten sichtbaren Ausdruck eines groben, meist irreversiblen Differenzierungsverlustes der Zelle dar. Ihm folgen die für die Kanzerisierung der Zellen zumindest theoretisch erforderlichen Malignitätsstufen (Büngeler), die weitaus schwieriger morphologisch zu fassen und abzugrenzen sind. Kleinsasser, der die Müller'schen Befunde zu-

rückhaltend beurteilt, hat sich wiederholt mit der formalen Genese, der klinischen Bewertung und der Therapie der Präkanzerosen der Kehlkopfschleimhaut auseinandergesetzt. Es gelang ihm, in einigen Fällen den Nachweis von örtlich getrenntem Wachstum von Karzinom und Präkanzerose (Carcinoma in situ) am Stimmband zu führen. Auch im Bereich der Epiglottis konnte ein multizentrisches Karzinom und Carcinomata in situ beobachtet werden (Rosemann, 1963).

Unter dem Gesichtspunkt der Mitbeteiligung des Stimmbandes fand Günzel (1960) unter 24 Kehlkopfeingangsgeschwülsten mit makroskopisch gesund aussehender Stimmlippe in 8 Fällen ein mikroskopisch kleines Karzinom dieser Region. Es handelte sich bei seinen Fällen jedoch um keine echten Zweitkarzinome, sondern der Befall des Stimmbandes war jeweils fortgeleitet von dem supraglottisch gelegenen Primärtumor.

Damit wurde das umstrittene Problem der Zweckmässigkeit funktionserhaltender Teilresektionen des Kehlkopfkarzinoms berührt. Dies war erst jüngst wieder das Hauptthema eines Fachkongresses (Bremen 1965). Sieht man von technisch-methodischen Fragen ab, dann geht das Für und Wider in der Diskussion im wesentlichen um die Einschätzung des Risikos, das in dem unbemerkten Zurücklassen von mikroskopisch kleinen Karzinomresten liegt. In der Mehrzahl aber bezogen sich die Untersucher dabei auf die Feststellung von Karzinomzapfen in der Tiefe der Weichteile, also in Schleimhaut und Muskulatur, sowie im knorpeligen Stützgerüst des Kehlkopfes (Müller, 1966). Erst neuere Untersuchungen am Kehlkopf befassten sich mit der schon lange bekannten Tatsache, dass am Karzinomrand, und

zwar dort, wo der Tumor an das bedeckende Schleimhautepithel anstösst, Epithelveränderungen zu beobachten sind, die dem Bild des Carcinoma in situ völlig gleichen.

Kermauner (1912), der die Portio uteri untersuchte, bezeichnete dieses gesteigert atypische Epithel als "parakanzerösen Randbelag". Obwohl oft erstaunlich ausgedehnte parakanzeröse Epithelfelder in der Nachbarschaft von Karzinomen auch des Kehlkopfes gefunden wurden (Kleinsasser), handelt es sich dabei keineswegs um obligate Veränderungen; Ober, Kaufmann und Hamperl (1961) fanden ihn z.B. nur bei 61 von 100 Partiokarzinomen. Seine Bedeutung ist noch umstritten. Es fragt sich nämlich, ob der Randbelag eine Präkanzerose darstellt, also ein Krebsvorstadium, aus dem sich das Karzinom entwickelt hat oder ob es ein auf der Schleimhautoberfläche ausgebreitetes Karzinom ist, wie es der formalgenetischen Vorstellung vom "Drama in 1 Akt" entspricht.

Für diese ungeklärten Probleme sind jedenfalls Kenntnisse über die Epithelverhältnisse in der Umgebung eines Karzinoms besonders aufschlussreich. Wir haben uns deshalb die Aufgabe gesetzt, die interessanten Befunde von Müller an einem grösseren Material zu überprüfen, wobei wir der Frage nach der Epithelverteilung und pathologischen Besonderheiten der Schleimhaut bei Patienten nachgingen, die wegen eines Kehlkopfkarzinoms laryngektomiert wurden. Es kam uns darauf an, die Verhältnisse auf der makroskopisch gesunden Kehlkopfhälfte zu studieren, um so vergleichende Befunde zu den Ergebnissen an gesunden Kehlköpfen zu erhalten.

Untersuchungsmaterial und Methode

Unsere Ergebnisse stützen sich auf pathologisch-anatomische Untersuchungen von 93 menschlichen Kehlköpfen, die wegen eines malignen Neoplasmas exstirpiert wurden und bei denen der Tumor streng einseitig lokalisiert, d. h. bei makroskopischer Betrachtung kein Anzeichen für ein Überwachsen auf die andere Seite zu erkennen war. Es handelt sich nach der histologischen Diagnose um 86 Plattenepithel-Karzinome, davon 39 verhornte und 47 unverhornte, 3 kleinzellige Karzinome, 2 spindelizellige Sarkome, 1 Chondrom und um 1 rezidivierendes Papillom.

56 mal wurde das Untersuchungsmaterial von der gesund aussehenden linken und 34 mal von der rechten Kehlkopfseite entnommen. Bei einem Epiglottiskarzinom, das auf das rechte Taschenband übergriff, ebenso bei einem weiteren Fall mit ausgehent Papillomatose der rechten Larynxhälfte und einem dritten mit rechtsseitigem subglottischen Tumor entnehmen wir das Untersuchungsmaterial von der linken Seite. Die Materialgewinnung erfolgte durch Entnahme von parallel zueinander verlaufenden senkrechten Gewebstreifen, bestehend aus Taschenband, Sinus Morgagni, Stimmband und subglottischem Schleimhautbezirk, die von der Unterlage abgelöst wurden. Jeweils ein Streifen wurde vom vorderen (v = ventral), mittleren (m = medial) und hinteren (d = dorsal) Anteil der gesund aussehenden Kehlkopfseite entnommen (Abb. 1).

Abb. 1: Sagittale Schnittführung zur Gewinnung der 3 senkrechten Gewebestreifen aus dem ventralen (v), medialen (m) und dorsalen (d) Anteil der Kehlkopfschleimhaut.



Bei 19 Präparaten, bei denen wir bei Betrachtung mit der Lupe noch Teile des malignen Tumors im ventralen Gewebestreifen vermuteten, mussten wir diesen Teil für die Untersuchung ausschliessen, so dass nur die medialen und dorsalen Gewebsblöcke verwertet wurden. So lagen von 74 gesund erscheinenden Kehlkopfhälften jeweils drei Blöckchen, ventral, medial und dorsal, für die weitere histologische Bearbeitung vor, für die - jedenfalls makroskopisch - die geforderten Voraussetzungen zutrafen.

Von dem Untersuchungsmaterial wurden nach 24-stündiger Wässerung und anschliessender Paraffinbettung 5 μ dicke Schnitte hergestellt, teils in Stufen teils in Serien, von jedem Block drei ausgewählte Schnitte mit Haematoxilin-Eosin gefärbt und mikroskopisch untersucht.* Die Untersuchungsbefunde bezogen sich einerseits auf die Epithelart und Verteilung am Taschen- und Stimmband, sowie im Sinus Morgagni und subglottischen Raum, andererseits auf pathologische Veränderungen wie Epithelhyperplasie, Hyperkeratose, basale Aktivität, Zell- und Kernatypien, Einwachsen von ortsfremdem Plattenepithel und die Drüsenausführungsgänge, Sekretstauung in den Schleimdrüsen. Eine Epithelhyperplasie wurde angenommen, wenn mehr als 12 bis 15 Zelllagen übereinander gefunden wurden. Unser besonderes Augenmerk richtete sich auf eventuelle präkanzeröse Veränderungen, insbesondere das gesteigert atypische Plattenepithel (Carcinoma in situ) und das Karzinom selbst. In den Fällen, in denen diese zur Beobachtung kamen, wurde versucht, durch Serienschnitte zu klären, ob es sich um ein multrizentrisches Wachstum oder ein Überwachsen des Karzinoms von der kranken Seite auf die

* Die Mikrofotos wurden mit dem grossen Zeiss-Photomikroskop hergestellt.

A	Taschenband						Sinus Morgagni						Stimmband						Subglott. Raum			
	Zylinder- epithel	Plattenep.- in Drüsen	Hyperplasie	Atypien	Ca in situ	Ca	Zylinder- epithel	Plattenep.- in Drüsen	Hyperplasie	Atypien	Ca in situ	Ca	Hyperplasie	Hyperkerato- se	basale Aktivität	Atypien	Ca in situ	Ca	Zylinder- epithel	Plattenep.- in Drüsen	Ca	
v	31	58	12	54	3	2/2	69	31	7	5	2	-	40	25	31	14	5	13	43	20	3	9
m	28	65	25	62	2	0/1	69	42	9	15	2	1/0	54	37	56	13	3	1	46	43	4	4
d	27	65	30	58	6	0/1	45	33	4	7	3	1/0	48	33	40	6	1	2	47	39	6	3
ges.	86	188	67	174	11	2/4	183	106	20	27	7	2/0	142	95	127	33	9	16	136	102	13	16

(= 222
Schnitte)

n = 74
Kehlköpfe

(= 222
Schnitte)

B	Taschenband						Sinus Morgagni						Stimmband						Subglott. Raum			
	Zylinder- epithel	Plattenep- i	Einwachsen in Drüsen	Hyperplasie	Atypien	Ca in situ	Zylinder- epithel	Plattenep- i	Einwachsen in Drüsen	Hyperplasie	Atypien	Ca in situ	Hyperplasie	Hyperkeratose	basale Aktivität	Atypien	Ca in situ	Ca	Zylinder- epithel	Plattenep- i	Einwachsen in Drüsen	Ca
m	6	18	4	16	3	2	17	11	2	2	1	1	13	7	16	1	1	1	13	7	1	1
d	9	17	4	17	4	1	14	12	1	4	0	1	13	7	13	1	0	0	12	13	2	0
ges.	15	35	8	33	7	3	31	23	3	6	1	2	26	14	29	2	1	1	25	20	3	1

n = 19
Kehlköpfe
(= 38
Schnitte)

Tab. 1 a: Übersichtliche Darstellung der pathologischen Epithelveränderungen in den 4 anatomischen Kehlkopfbereichen, getrennt in Schnittserien A (n = 74) und B (n = 19). In jeder Schnittserie für sich ist jeweils die Summe der Beobachtungen in den einzelnen Gewebestreifen fettgedruckt.

Tabelle 1b

	Taschenband						Sinus Morgagni						Stimmband						Subglott. Raum			
	Zylinder- epithel	Plattenep- thel	Einwachsen in Drüsen	Hyperplasie	Atypien	Ca in situ Ca	Zylinder- epithel	Plattenep- thel	Einwachsen in Drüsen	Hyperplasie	Atypien	Ca in situ Ca	Hyperplasie	Hyperkeratose	basale Aktivität	Atypien	Ca in situ Ca	Ca	Zylinder- epithel	Plattenep- thel	Einwachsen in Drüsen	Ca
A n = 74	38	85	30	78	4	0,9/ 1,8	82	48	9	12	3	0,9/ 0	77,5	42	57	14	4	7,2	61	45	5,8	7,2
B n = 19	39	92	21	86	18	0/ 7,9	81	60	8	16	2,6	5,2/ 0	68	37	76	5,2	2,6	2,6	65	52	7,9	2,6

Tab. 1 b: Die Summenzahlen der Einzelbeobachtungen in Tab. 1 a sind hier in Prozentzahlen wiedergegeben, bezogen auf 222 Schnitte (A)= 100 %, bzw. 38 Schnitte (B)= 100%.

makroskopisch gesunde Seite handelte. Unsere Erwartungen, dass eine sorgfältig erhobene Anamnese oder, wo diese fehlte, auch Katamnese Aussagen über mögliche Vorerkrankungen des Kehlkopfes ermöglichen würden, wurden enttäuscht. Deshalb zogen wir ausserdem in 86 Fällen die feingeweblichen Untersuchungsergebnisse der ein- oder mehrmaligen Gewebsprobeentnahmen heran; sie waren jedoch in allen Fällen erst in klinisch manifestem Tumorstadium entnommen worden und konnten deshalb über die Geschwulstentwicklung nichts aussagen. In einigen wenigen Fällen, bei denen offenbar das Randgebiet des bereits makroskopisch erkennbaren Tumors erfasst worden war, wurden praktisch die gleichen chronisch-entzündlichen Epithelveränderungen wie auf der vom Karzinom nicht befallenen Seite angetroffen.

Untersuchungsergebnisse:

In der vorliegenden Arbeit beziehen wir uns auf insgesamt 1000 histologische Schnitte von 93 isolierten Kehlköpfen, von denen in 74 Fällen jeweils ein einwandfreier Schnitt vom ventralen, medialen und dorsalen Kehlkopfbereich der makroskopisch gesunden Seite, zusammen 222 Schnitte, in 19 Fällen, bei denen wir auf eine Untersuchung des ventralen Bereiches verzichteten, weitere 38 Schnitte, insgesamt also 260 histologische Präparate zur Auswertung vorlagen. Die restlichen sind Serienschnitte von denjenigen Fällen, bei denen wir eine Präkanzerose oder ein Karzinom fanden und eine Verbindung mit dem primären Tumor ausschliessen wollten. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1a übersichtlich dargestellt.

A. Betrachten wir zunächst die 74 Kehlköpfe, bei denen uns aus allen 3 gewählten Abschnitten (vorne, Mitte, hinten) Schnitte zur Verfügung standen, in cranio-caudaler Richtung, so fällt uns im Taschenbandbereich auf, dass ein regelrechtes mehrreihiges Zylinderepithel nur in 86 Schnitten (38 %) * vorgefunden wurde, dagegen in 188 Schnitten (rund 85 %) eine Plattenepithelmetaplasie, meistens kombiniert mit einer Epithelhyperplasie (174 Schnitte = rund 78 %). 67 mal (30 %) sahen wir dieses auch in die Drüsenausführungsgänge einwachsen, wobei das Plattenepithel das Zylinderepithel von der ernährenden Basis abhob. Vielfach erreichte die Wand des Ausführungsganges hierdurch eine enorme Verdickung auf Kosten der Lichtung des Ganges. Gelegentlich beobachteten wir sogar einen breiten soliden Plattenepithelstrang, der erst durch Serienschnitte seine wahre Herkunft aus dem metaplastischen Plattenepithel der Oberfläche zu erkennen gab. ** Diese Veränderungen waren mit wenigen Ausnahmen sowohl im vorderen als auch im mittleren und hinteren Längsschnitt gleichermassen vorhanden. 11 mal fanden wir einzelne Zell- und Kernatypien, die sich in 3 Fällen (1.3 %) zum gesteigert atypischen Epithel (Carcinoma in situ) auswuchsen. Gemeinsam mit einem dieser letzteren und in 3 weiteren, also in 4 Fällen (1.8 %) lag sogar ein infiltrierendes, echtes Karzinom vor. Durch Serienschnitte konnten wir allerdings beweisen, dass bei diesen 4 ein Überwachsen des Karzinoms von der Gegenseite auf das untersuchte Taschenband vorlag.

* Bei der Prozentangabe ist zu bedenken, dass die auf $n = 222$ bezogenen Werte zusammen mehrere 100 Prozent ausmachen, was sich daraus erklärt, dass in vielen Fällen die epithelialen Besonderheiten in verschiedenen Kombinationen angetroffen wurden.

** Abb. 2a und 2b (Bildanhang)

Weitaus häufiger als am Taschenband fand sich im Sinus Morgagni regelrechtes, respiratorisches, mehrreihiges Zylinderepithel (183 Schnitte = 82 %) und nur in 106 Schnitten (48 %) eine Plattenepithelmetaplasie verschiedenen Ausmasses. Überwiegend betraf diese gleichermassen vordere, mittlere und hintere Abschnitte des Ventrikels meist in Form von Plattenepithelinseln, sowohl in der Breite wie in der Tiefe des Zylinderepithels. Gelegentlich war die ganze Schicht aus einem unverhornten Plattenepithel aufgebaut. In den einzelnen Fällen fanden wir besonders dort, wo der Ventrikel seine Tiefe verliert und nur angedeutet, flach muldenförmig aus dem Stimmband in das Taschenband übergeht, einen vollständigen Ersatz des Zylinderepithels durch Plattenepithel. In 27 Fällen (12 %) war diese mit einer Hyperplasie verbunden. In 20 Fällen (9 %) wuchs Plattenepithel auch in die Drüsenausführungsgänge ein. Auf der Suche nach pathologischen Zellkernveränderungen fanden wir 7 mal (3 %) Zell- und Kernatypien und gelegentlich Mitosen in den basalen Zellagen, die sich bei 2 Fällen (0.9 %) bis zu einer unregelmässigen dichten Lagerung atypischer Zellen mit chromatinreichen kleinen und grossen Kernen, gesteigerten Mitosen häuften und das Bild eines Carcinoma in situ boten. In diesen beiden Fällen konnte wiederum durch Serienschnitte ein Zusammenhang mit dem auf der Gegenseite ausgedehnt wachsenden Karzinom festgestellt werden, so dass diese Befunde im Sinne eines karzinomatösen Randausläufers zu betrachten sind. Dabei ist erwähnenswert, dass in einem der beiden Fälle das parakanzeröse Epithel nicht nur im Sinus Morgagni, sondern auch im vorderen und mittleren Abschnitt des Taschenbandes der gleichen Seite mikroskopisch erkennbar war. Die atypischen Plattenepithelverbände breiteten

sich hier flächenhaft auf der Oberfläche aus. An einigen Stellen fanden sich auch in der Tiefe isolierte Zellhaufen mit atypischen Plattenepithelien. In der Annahme, dass es sich hier um ein multizentrisch entstandenes kleines isoliertes Karzinom handeln würde, wurden Serienschnitte angefertigt. Es zeigte sich jedoch, dass die zwischen den Schleimdrüsen gelegenen atypischen Plattenepithelverbände über die Ausführungsgänge der Schleimdrüsen Verbindung zu der parakanzerösen Epithelhyperplasie an der Oberfläche besaßen.

Auffälligstes Merkmal der Stimmbandregion war die Häufigkeit, mit der Epithelhyperplasien des ortsansässigen Plattenepithels bei unseren untersuchten Kehlköpfen angetroffen wurden (142 Schnitte = 77.5 %), 127 mal (57 %) fanden wir gleichzeitig eine sogenannte basale Aktivität, bestehend aus einer Auswucherung der basalen Zellreihen in Form von plumpen Leisten bei regelrechter Schichtung ohne Atypien. In 95 Fällen (42 %) war ausserdem eine Verbreiterung der Hornschicht im Sinne einer Hyperkeratose vorhanden, wozu sich ausserdem Verhornungsanomalien wie Para- und Dyskeratosen und wiederholt auch Cysten gesellten. Das Bild der einfachen atypischen Epithelhyperplasie fanden wir 33 mal (rd. 14 %), wovon 22 Schnitte auf diejenigen Fälle entfielen, bei denen wir eine Präkanzerose oder ein Karzinom nicht feststellen konnten. In 9 weiteren Schnitten lag gleichzeitig ein Carcinoma in situ und in 16 Schnitten ein echtes Karzinom vor, die von gelegentlichen oder ausgedehnten einfachen atypischen Plattenepithelhyperplasien begleitet waren.

Wenn man die Häufigkeit des Vorkommens einzelner Plattenepithelatypien des Stimmbandes in ein zahlenmässiges Verhältnis

zum Vorkommen von präkanzerösen und carcinomatösen Veränderungen in jedem einzelnen Fall unserer untersuchten Kehlkopfhälften setzen will, so fanden wir bei 8 Kehlköpfen vereinzelte Atypien isoliert, in 4 Fällen mit einem Carcinoma in situ und in 8 Fällen mit einem gleichzeitigen Karzinomwachstum vergesellschaftet. Die genannten Veränderungen hatten keine nachweisbaren Lagebeziehungen zu den Epithelbezirken, in denen diese einfache Hyperplasie gefunden wurde. Insgesamt in 16 Schnitten = 7.2 % war ein echtes infiltrierendes Karzinomwachstum vorhanden, das sich sogar in 10 Schnitten überdies auf den subglottischen Raum ausdehnte und einmal mit einer ausgedehnten Lymphangiosis carcinomatosa zusammen auftrat.

Den unmittelbar caudalaufwärts von den Stimmbändern sich anschliessenden subglottischen Raum fanden wir von dem hier physiologisch vorhandenen mehrreihigen Zylinderepithel in fast 2/3 aller Fälle ausgekleidet, nämlich in 136 Schnitten (61 %), während er in 102 Schnitten (45 %) noch auf eine Strecke von 1 cm mit einem metaplastischen Plattenepithel teils in Form von mehr oder weniger ausgedehnten Inseln teils in Form einer flächenhaften Tapete bedeckt war. Die Ausführungsgänge der hier wieder obligaten submukösen Schleimdrüsen waren in 13 Schnitten (5.8 %) mit diesem metaplastischen Epithel ausgekleidet. In 16 Schnitten (7.2 %) wurde ein von der Gegenseite oder von dem höher gelegenen Stimmband übergreifendes Karzinom gefunden, wovon 6 Schnitte lediglich ein submuköses infiltrierendes Karzinomwachstum erkennen liessen.

B. Während bei diesen 74 Kehlkopfhälften alle 3 sagittalen Gewebeportionen verarbeitet wurden, war bei den restlichen 19 Kehlköpfen

kopfhälften die ventrale Gewebsportion verworfen worden, da hier schon mit blossen, bezw. lupenbewaffnetem Auge das Überwachsen des Karzinoms auf die gesunde Kehlkopfhälfte zu erkennen war. In diesen 19 Fällen wurden deshalb nur die mittleren und dorsalen Abschnitte histologisch aufbereitet. Zur Auswertung kamen somit 38 Schnitte; die dabei erhobenen Befunde sollen wiederum in cranio-caudaler Richtung besprochen werden.

Im Bereich der Ventrikelfalte fanden wir 15 mal (39 %) ein regelrechtes mehrreihiges Zylinderepithel und in 35 Schnitten (92 %) eine Plattenepithelmetaplasie, von denen bis auf 2 gleichzeitig eine deutliche Dickenzunahme im Sinne einer Epithelhyperplasie erkennen liessen. Nur in etwa $1/5$ aller Fälle (8 Schnitte = 21 %) wuchs dieses metaplastische Epithel auch in die Drüsenausführungsgänge ein. Bei der Durchmusterung der Präparate fanden wir überdies in 7 Fällen (18 %) vorwiegend in den basalen Plattenepithelien einzelne atypische Zellen mit grossen chromatinreichen Kernen und hin und wieder Mitosen. Besondere diagnostische Schwierigkeiten ergaben sich in einem Fall, bei dem wir metaplastisches Plattenepithel in den Drüsenausführungsgängen mit einzelnen Atypien fanden, wobei sich die vielfach gewundenen Kanälchen gelegentlich als isolierte Epithelhaufen zwischen den Schleimdrüsenendstücken darstellten *; der infiltrierende Charakter wurde, wie sich in Serienschnitten feststellen liess, vorgetäuscht durch eine intrakanalikuläre Ausbreitung des metaplastischen Plattenepithels der Oberfläche. In 7.9 % lag ein ausgedehntes echtes Karzinom vor, dessen Überwachsen von der Epiglottis oder von der anderen Kehlkopfseite durch Serienschnitte gesichert werden konnte.

* siehe auch Abb. 2b (Bildanhang)

Im Gegensatz zur Ventrikelfalte behauptete sich das ortsständige flimmernde Zylinderepithel im Ventrikel selbst viel häufiger (31 Schnitte = 81 %). Zwar fanden wir in 23 Schnitten = 60 % metaplastisches Plattenepithel, dieses war jedoch selten flächenhaft, meist nur in Form von kleinen umschriebenen Inseln. Dort, wo das Plattenepithel des Taschenbandes an das Zylinderepithel des Ventrikels anstieß, schob sich das Plattenepithel mit einem keilförmigen Ausläufer zwischen Basalmembran und basaler Zellreihe des Zylinderepithels

Andererseits kam auch ein verhältnismässig scharf gegeneinander abgesetztes Angrenzen des 3- bis 5-reihigen Zylinderepithels gegen ein hyperplastisches Plattenepithel vor, dabei lief die palisadenförmig an der Basis aufgestellte Kernreihe von der einen Epithelart in die andere über, um sich innerhalb des Plattenepithels bald in eine unregelmässige Lagerung aufzulösen .

Nur 3 mal (8 %) sahen wir Plattenepithel in die Drüsenausführungsgänge einwachsen. Unter dem Bilde eines Carcinoma in situ war in 2 Schnitten ein parakanzeröser Randbelag mit Übergang in ein Karzinom vorhanden. Eine multizentrische Entstehung war nicht nachweisbar.

In Übereinstimmung mit den schon zuvor beschriebenen Befunden (A) im Stimmbandbereich fanden wir bei dieser Serie 26 mal (68 %) eine Plattenepithelhyperplasie, 29 mal (76 %) eine basale Aktivität und 14 mal (37 %) eine Hyperkeratose. Auffallend selten waren vereinzelte Atypien (2 mal = 5.2 %) und nur je einmal beobachteten wir einen karzinomatösen Randausläufer unter dem Bilde eines Carcinoma in situ und ein echtes infiltrierend wachsen-

des Karzinom; in beiden Fällen bestanden Beziehungen zum Karzinom der Gegenseite.

Im subglottischen Raum überwog das mehrreihige Zylinderepithel (25 Schnitte = 65 %) das vielfach inselförmig angeordnete Plattenepithel (20 Schnitte = 52 %). Auch hier konnte man gelegentlich Plattenepithel in die Drüsenausführungsgänge einwuchern sehen (3 mal = 7.9 %). Nur in einem Schnitt wurde ein submukös wachsendes Karzinom beobachtet, das Verbindung mit der Gegenseite besass.

Besprechung

Gegenstand der vorliegenden Untersuchungen ist die Schleimhaut der makroskopisch gesund aussehenden Hälfte von 93 menschlichen Kehlköpfen, die wegen einer bösartigen Geschwulst exstirpiert wurden. Sie zielen darauf ab festzustellen, ob und in welcher Häufigkeit charakteristische Epithelveränderungen vorliegen, an welcher Stelle sie angetroffen werden und ob sie in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht oder bestimmten Vorerkrankungen entstanden sind. Weiter ist zu diskutieren, ob sie den Charakter einer selbständigen Schleimhauterkrankung für sich in Anspruch nehmen können und im Falle einer Präkanzerose oder eines Karzinoms als synchrone multizentrische Neoplasie angesehen werden müssen.

1. Von den gutartigen Veränderungen der Kehlkopfschleimhaut betrachten wir zunächst die Plattenepithelmetaplasie.

Plattenepithel fanden wir wie Heymann (1889), Kanthack (1889), Heiss (1936), Bargmann (1959), Kleinsasser (1959), Birnmeyer (1959), Ruckes und Causé (1964),

Jelinek (1966) u.a. in absteigender Häufigkeit am Taschenband (85 % bzw. 92 %), im Sinus Morgagni (48 % bzw. 60 %) und im subglottischen Bereich (45 % bzw. 52 %), also in Bereichen des Kehlkopfes, in denen erwartungsgemäss Flimmerepithel vorkommt. Das Ausmass dieser metaplastischen Plattenepithelbezirke schwankte zwischen der Grösse einzelner im Flimmerepithel eingebetteter Inseln bis zum flächenhaften Ersatz des Flimmerepithels. Eine ähnliche Einteilung konnten auch Ruckes und Causé beobachten.

Neben der Epithelmetaplasie lag bei einem grossen Teil unserer Fälle gleichzeitig eine Hyperplasie vor. Besonders häufig (77.5 % bzw. 68 %) fanden wir diese im Stimmbandbereich, wo unter physiologischen Bedingungen die Epitheldicke etwa 5 - 10 Zellagen beträgt. In den schleimdrüsenenthaltenden Schleimhautbezirken, besonders am Taschenband, wucherte das metaplastisch-hyperplastische Plattenepithel in die Ausführungsgänge ein, führte durch partielle Verlegung zur Sekretaufstauung und konkrementartigen Eindickung des schleimigen Inhaltes. Zerreissungen der Wände der Ausführungsgänge oder auch der schleimsezernierenden Endstücke wurden niemals gefunden. Ebenso fand sich in keinem Fall ein sogenannter dyschyliischer Pseudotumor (Ruckes und Matzker, 1960).

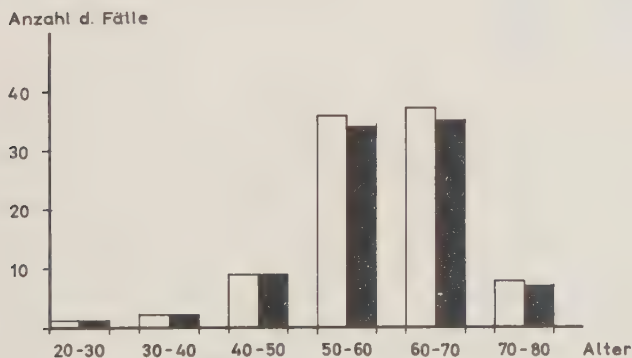
Vorwiegend wieder am Stimmband beobachteten wir ein Epidermisierungsepithel, d.h. Ausbildung von Bindegewebspapillen, zwischen denen plumpe, kolbenförmige Epithelleisten lagen, die sich durch eine basale Aktivität auszeichneten. Die Kerne waren auffallend chromatinreich und verhältnismässig klein, gelegentlich traf man auf einzelne Mitosen. In vielen

Fällen war das Bindegewebsstroma chronisch-entzündlich infiltriert. Man glaubt, eine gewisse Korrelation zwischen dem Ausmass der submukösen Entzündung und den reaktiven Epithelveränderungen zu erkennen. Verhornungsanomalien, wie Dys-, Para- und Hyperkeratosen waren vorzugsweise am Stimmband in grösserer Zahl (42 % bzw. 37 %) anzutreffen.

Die oben beschriebenen Epithelveränderungen finden sich häufig in Begleitung des Plattenepithelkrebses - in unserem Beispiel - der oberen Luftwegeschleimhaut, aber ebenso auch im Bereich des Verdauungskanal und des Genitale. Überdies gehen sehr häufig uncharakteristische entzündliche Schleimhautveränderungen dem Karzinom oft lange Zeit voraus (Altmann, Ginsberg, Stout, Kleinsasser). Ihnen wurde deshalb von einigen Autoren die Bedeutung einer fakultativen Präkanzerose beigemessen, wodurch unterstellt wird, dass sich das Karzinom sehr wahrscheinlich auf dem Boden der chronischen degenerativen Schleimhautentzündung entwickelt. Der Beweis hierfür wird sich aber nur statistisch erbringen lassen. Kleinsasser suchte nach morphologischen Kriterien zur Unterscheidung der Präneoplasie und wählte eine Dreiteilung, wobei er unter der Gruppe I harmlose, degenerative Epithelveränderungen wie Metaplasie, Hyperplasie und Keratose versteht; unter Gruppe III die mit einem erheblichen Formverfall des hyperplastischen Epithels charakterisierten intraepithelialen oder Oberflächen-Karzinome (Carcinoma in situ); in Gruppe II sollen dagegen alle diejenigen Epithelveränderungen aufgenommen werden, die sich weder in I noch in III unterordnen lassen ("unruhiges

Epithel"). Dieses Carcinoma in situ erfährt aufgrund unterschiedlicher Erfahrungen der einzelnen Untersucher eine verschiedene Beurteilung seiner prospektiven Potenz. Diese reicht von der Ablehnung des Begriffes Präkanzerose (Feyerter, 1955, Bünzger, 1955) bis zu ihrer Einstufung als Präkanzerose im engeren Sinne (Altmann, von Albertini, Ober, Kaufmann und Hamperl, Köhn, Kleinsasser u.a.).

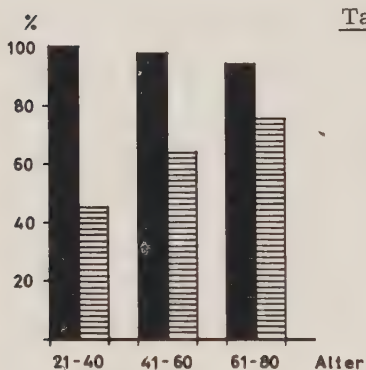
Die von Ruckes und Causé an 120 Leichenkehlköpfen von kehlkopfgesunden Personen verschiedener Altersgruppen herausgestellte Altersabhängigkeit der degenerativen Epithelveränderungen der Gruppe I (nach Kleinsasser) haben wir bei unseren Untersuchungen nicht bestätigen können



Tab. 2 Häufigkeitsverhältnis der in den einzelnen Altersgruppen auftretenden Plattenepithelmetaplasien zur Gesamtzahl der Beobachtungen (n = 93).
 rot: Gesamtzahl der Fälle
 schwarz: Metaplasie Fälle

Wenn sich unser Material altersmässig auch anders zusammensetzt, wobei das 5. bis 7. Jahrzehnt gehäuft vorkommt, fanden

wir z.B. bei einem 27-jährigen Patienten eine ausgedehnte, dagegen bei einem 77-jährigen Patienten keine Plattenepithelmetaplasie. Bei einem Vergleich der von diesen Autoren erhobenen Befunde mit den eigenen Ergebnissen fällt zunächst auf, dass bei unseren Fällen der altersmässige Anstieg der relativen Häufigkeit des Vorkommens von Plattenepithel am Taschenband fehlt (Tab. 3).



Tab. 3

Prozentvergleich zwischen der Häufigkeit von Plattenepithelmetaplasien am Taschenband bei 120 Kehlkopfgesunden (Ruckes und Causé) und 93 Karzinompatienten (eigene Fälle).
 schwarz: eigene Fälle
 gestrichelt: Fälle von Ruckes und Causé

Zwar umfasst die Altersgruppe der 21- bis 40-jährigen bei uns nur 3 Personen (Tab. 3), doch zeigt sich deutlich, dass alle Karzinomträger im Gegensatz zu gleichaltrigen Kehlkopfgesunden eine Plattenepithelmetaplasie des Taschenbandes aufweisen. Es sei hinzugefügt, dass im Sinus Morgagni dieser 3 Kehlköpfe ebenfalls Plattenepithel gefunden wurde. Auch die Altersgruppen von 41 bis 60 Jahren und von 61 bis 80 Jahren sind in ausserordentlich hohem Prozentsatz daran beteiligt. Ähnliche altersunabhängige Befunde am Schleimhautepithel des Kehlkopfes fanden auch (Heymann (1889), Kanthack (1889), Patzelt (1923), Kleinsasser (1959), Birnmeyer (1959), Noell (1962) und Jelinek (1965).

Die von Ruckes und Causé diskutierten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Ausbreitung metaplastischen Plattenepithels konnten wir an unserem Material nicht ausreichend überprüfen, da uns nur zwei weibliche Kehlköpfe zur Verfügung standen. Sie boten jedoch bezüglich Art und Ausdehnung der Epithelveränderungen gegenüber den männlichen Kehlköpfen keine Besonderheiten.

Bezüglich der Rauchgewohnheiten lässt sich ebenfalls keine sichere Aussage machen. Nur von 39 von unseren 93 Patienten wissen wir, dass 37 Raucher und 2, nämlich die beiden Frauen, Nichtraucher waren. Eine grössere Zahl muss nach den Erfahrungen anderer Untersucher angenommen werden. Der epithelschädigende Einfluss des Tabakteers ist unbestritten. (Lit. bei K.H. Bauer, 1963; ausserdem Wittekind und Strüder, 1952, Birnmeyer, 1959, Ryan, McDonald und Divine, 1955, Ruppman, 1959/60, Köhn, 1959/60). Auch andere Karzinogene, die z.B. in Industrieabgasen usw. enthalten sind, erreichen den Kehlkopf ebenfalls über die Atemluft. Birnmeyer (1961) glaubt, deren Einwirkung direkt beweisen zu können, indem er eine Korrelation feststellen konnte zwischen Behinderung der Nasenatmung einerseits und der Lage des Kehlkopfkarzinoms andererseits. Er beobachtete bei einigen Patienten mit einem rechtsseitigen Larynxkarzinom eine behinderte Nasenatmung auf der gegenüberliegenden linken Nasenseite und umgekehrt ein linksseitiges Kehlkopfkarzinom bei Leuten mit rechtsseitig behinderter Nasenatmung. Die inhalierten karzinogenen Substanzen sollten somit auf der Seite der besser durchgängigen Nasenhaupthöhle stärker und nachhaltiger einwirken, was voraussetzt, dass der durch die Nasenscheidewand getrennte Luftstrom sich im Schlund und Kehlkopfengang

unvermischt auf der jeweiligen Seite erhält und in der Hauptsache das auf der gleichen Seite gelegene Stimmband bestreicht. Entsprechende Inhalationsversuche, die Birnmeyer bei Kehlkopfgesunden Patienten mit einem farbstoffhaltigen Puder vornahm, gaben dieser Überlegung recht.

Wir haben daraufhin 3 Patienten, bei denen wir eine hochgradige Nasenscheidewandverbiegung antrafen, auf der besser durchgängigen Seite mittels eines HEYER-Inhalators über eine Nasenolive einen chlorophyllhaltigen Puder (Cenat®) einatmen lassen und konnten dabei feststellen, dass sich bei ausreichend langer Inhalationsdauer der grünliche Chlorophyllpuder annähernd gleichmässig im vorderen Drittel beider Stimmbänder und in der vorderen Kommissur niederschlug. Dehnte man die Inhalationsdauer noch länger aus, so war alsbald der ganze Kehlkopf gleichmässig bestäubt.

Bei 73 unserer Untersuchungen an isolierten Kehlköpfen konnten wir die Beschaffenheit der Nasenhaupthöhlen überprüfen. In 8 Fällen mit rechts besser durchgängiger Nase bestand das Karzinom auf der linken Kehlkopfseite, bei 13 mit besser durchgängiger linker Nasenhaupthöhle lag der Tumor auf der rechten Kehlkopfseite. 22 mal stimmte die Lage des Kehlkopftumors mit der besser durchgängigen Nasenseite überein, in 30 Fällen waren beide Nasenhaupthöhlen gleich weit und gut luftdurchgängig, von diesen war der Tumor 14 mal rechts und 16 mal links lokalisiert. Die Zahl der Fälle ist zu klein, um eine statistische Signifikanz zu errechnen. Das Zahlenverhältnis 21 : 22 : 30 spricht jedoch gegen die Vermutung Birnmeyers.

2. Im folgenden betrachten wir diejenigen Epithelveränderungen, die nach einmütiger Auffassung der Pathologen eine erhöhte Aufmerksamkeit verdienen, nämlich die innerhalb des Platten-

epithelverbandes auftretenden, vereinzelt und gehäuften Atypien des "unruhigen Epithels" (Gruppe II nach Kleinsasser), das sogenannte Carcinoma in situ (Gruppe III nach Kleinsasser) und die echten infiltrierend wachsenden Karzinome.

Die mit jeder Entzündung und mit jedem Defekt einhergehende verstärkte Regeneration der Epitheldecke bringt es mit sich, dass in dem basalen Stratum germinativum einzelne oder gehäufte Mitosen auftreten. Infolge der inäqualen Zellteilung trifft man in den nach aussen gelegenen, zu differenzierungsleistungen befähigten Zellen meist gar keine oder nur selten Mitosen. Autoradiographische in vivo-Untersuchungen mit ^3H -markiertem Thymidin lassen jedoch auch bei den entzündlich bedingten gesteigerten regenerativen Vorgängen in der Kehlkopfschleimhaut eine deutlich vermehrte DNS-Synthese in den normalerweise nicht zur Regeneration befähigten mittleren Zellagen erkennen (Rosemann, 1965). Bereits verhornte Zellen sind selbst unter extremen Stoffwechselbedingungen nicht mehr teilungsfähig. Beim Carcinoma in situ wandelt sich das morphologische Bild bei funktioneller Betrachtung. Die beim unruhigen Epithel vereinzelt Zell- und Kernatypien sind hier die Regel. In der ganzen Epithelbreite herrscht der teilungsfähige kleinzellige Epitheltyp mit einem chromatinreichen diploiden Kern (Grundmann, 1960, Ober, Hamperl und Kaufmann, 1961, Hillemanns, 1964, u.a.) vor und DNS kann in den Kernen der obersten Zellen synthetisiert werden. Meist treten erst beim Umschlag in ein Karzinom die grossen polymorphen Epithelien mit polyploiden Zellkernen auf.

Was dieses Carcinoma in situ aber von einem Karzinom unterscheidet, ist ausschlaggebend: das Fehlen des infiltrierend-destruierenden Wachstums. Oben wurde allerdings schon darauf hingewiesen, dass eine klare Abgrenzung zwischen beiden häufig ausserordentlich schwierig sein kann; deshalb hat es in der Vergangenheit nicht an Versuchen gefehlt, morphologische Unterscheidungsmerkmale herauszuarbeiten (Ham-

perl, 1959). In einigen Fällen sieht man beide nebeneinander, entweder als parakanzerösen Randbelag oder als selbständige Schleimhauterkrankung. Bei unseren vorliegenden Untersuchungen haben wir diesen letzteren Fall niemals beobachtet, vielmehr konnten wir durch Stufenschnitte den Zusammenhang mit dem infiltrierend wachsenden Karzinom nachweisen. Gelegentlich wurden Täuschungen dadurch hervorgerufen, dass dieses parakanzeröse Epithel entlang den Drüsenausführungsgängen in die Tiefe wuchs und sich entsprechend dem Bilde der plumpen Infiltration (Hamperl, 1959) ausbreitete. Die in der näheren und weiteren Umgebung hiervon gelegene Ventrikel- und Taschenbandschleimhaut trug metaplastisches Plattenepithel. Vielfach fanden sich hierin Mitosen und atypische Zellen.

Insgesamt betrugen die präkanzerösen oder karzinomatösen Gewebeveränderungen 27 Fälle (21 %). Im einzelnen handelt es sich in 18 Fällen um ein Karzinom und in 9 Fällen um ein Carcinoma in situ. 5 mal lag eine Kombination beider Veränderungen vor. 11 von den insgesamt 27 Fällen wurden bei erneuter kritischer Betrachtung der makroskopischen Organe ausgeschlossen, da sich bei der Lupenvergrößerung schon eine Verbindung des Geschwulstgewebes mit dem Karzinom der Gegenseite feststellen liess, die wir ohne Lupe zunächst übersehen hatten. Bei den übrigen 16 Fällen arbeiteten wir das Gewebe in Stufen- und Serienschnitten auf. In sämtlichen Fällen liess sich ein Übergreifen des Karzinoms von der Gegenseite sichern.

* Wir wählten die Lupe deshalb, weil die damit gewonnen vergrößerten Schleimhautbilder einer in vivo-Betrachtung mit dem Endoskop sehr ähnlich sind.

Tabelle 4

	Taschen- band	Sinus Morgagni	Stimm- band	Taschen- band	Sinus Morgagni	Stimm- band
1. Atypien (unruhiges Epithel)	4.0	3.1	14.8	18.4	2.6	5.2
2. Ca in situ	0.9	-	4.0	-	5.2	2.6
3. Ca	1.8	0.9	7.2	7.9	-	2.6
	A n = 74 (v, m, d)		B n = 19 (m, d)			

Tab. 4

Mittlere prozentuale Häufigkeitsverteilung von "unruhigem Epithel", Carcinoma in situ und Karzinom in drei Bereichen (Stimmband, Sinus Morgagni und Taschenband) der makroskopisch gesunden Hälfte von 93 Kehlköpfen, die wegen eines Karzinoms der Gegenseite exstirpiert wurden.
(Die Gesamtzahl der Fälle (n = 74, bzw. n = 19) entspricht jeweils 100 %).

Wenn wir die in Tabelle 4 aufgestellte mittlere prozentuale Häufigkeitsverteilung von "unruhigem Epithel", Carcinoma in situ und Karzinom in drei Bereichen (Stimmband, Sinus Morgagni und Taschenband) der makroskopisch gesunden Hälfte von 93 Kehlköpfen betrachten, fällt ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen A und B auf. Mit A wurde diejenige Untersuchungsserie bezeichnet, bei der wir in 74 Fällen neben der medialen und dorsalen auch die ventrale sagittale Gewebsportion untersuchten, während bei der mit B bezeichneten Serie die restlichen 19 Fälle eingeordnet sind, bei denen die ventrale Portion ausser Betracht blieb. Unter A subsummieren sich also alle gut abgrenzbaren einseitigen inneren Larynxkarzinome, unter B dagegen diejenigen ausgedehnten Karzinome, bei denen zumindest im vorderen Anteil bereits makroskopisch ein Überwachsen auf die Gegenseite deutlich erkennbar war. Die Tabelle macht deutlich, dass die drei "Malignitätsstufen" bei der Gruppe A etwa viermal so häufig am Stimmband auftreten wie am Taschenband und der Sinus Morgagni nur in Ausnahmefällen hiervon betroffen ist. Das Verhältnis ist in der Gruppe B umgekehrt. Hierbei ist das Taschenband gegenüber dem Stimmband mit dreifacher Häufigkeit beteiligt. Wenn auch das Gruppenverhältnis (74 : 19) ungleich ist, so ist doch der Schluss nahelegend, dass das scheinbar gut abgegrenzte innere Larynxkarzinom, selbst bei endoskopischer Betrachtung unter den Verhältnissen einer Lupenvergrösserung, diskret über die vordere Kommissur auf das Stimmband der Gegenseite überwächst. Für das ausgedehnte innere Larynxkarzinom gilt dagegen, dass es überwiegend supraglottisch über den Epiglot-

tisfuss in das gegenüberliegende Taschenband infiltrierend wächst.

3. In zahlreichen Untersuchungen (Altmann, Ginsberg und Stout, 1952; Kleinsasser und Heck, 1959; Hamperl, 1959; Kleinsasser, 1963) wurde auf die Bedeutung der Rivalitätskämpfe zwischen Plattenepithel und Zylinderepithel hingewiesen. Nachdem auch in neuester Zeit eine Reihe von Untersuchungen an Kehlkopfgesunden darin übereinstimmen, dass das Epithelverteilungsmuster im Kehlkopfinneren ausserordentlich variabel ist, muss man annehmen, dass diese Rivalität nicht nur an den klassischen Stellen, nämlich an der Unter- und Oberfläche des Stimmbandes vor sich geht, sondern an unvorhersehbar vielen Stellen. Dass es aber bestimmte Prädispositionsstellen der Karzinomentstehung im Kehlkopfinneren gibt, liegt vielleicht einmal an der besonders häufigen und intensiven mechanischen Insultierung des Stimm- und Taschenbandes. Andererseits wird man zu berücksichtigen haben, dass bei einem klinisch manifesten Karzinom bereits flächenhaft ausgedehnte Plattenepithelmetaplasien vorliegen, wie unsere Befunde zeigen, also so viele mögliche Grenzflächen nicht mehr vorkommen. Am längsten, weil am besten geschützt, bewahrt der Morgagnische Ventrikel sein Zylinderepithel. In der Tatsache, dass sich die meisten Larynxkarzinome bis zu einer beträchtlichen Grösse klinisch diskret entwickeln, sehen wir dennoch einen bedeutsamen Grund für das Mißlingen eines Nachweises ihrer multizentrischen Entstehung. Man könnte annehmen, dass in einem grossen präkanzerösen Epithelfeld an verschiedenen Stellen gleichzeitig der Epitheleinbruch in das submuköse Bindegewebe erfolgt und erst später die einzelnen Anlagen sich mit-

einander vereinigen. Dieser Entstehungsmodus ist umstritten, wenn auch einzelne Beobachtungen, z. B. beim Leberkarzinom (Köhn, 1956; Schmidt, 1959), am Stimmband (Kleinsasser, 1963) und an der Epiglottis (Rosemann, 1963) dafür sprechen. Die multizentrische Entstehung einer Reihe von Präneoplasien gilt heute an verschiedenen Körperstellen als erwiesen. Theoretisch wäre deshalb denkbar, dass die Krebsanlage, die in dieser Präkanzerose steckt, auch an verschiedenen Stellen gleichzeitig realisiert wird.

Unsere Untersuchungen machen deutlich, welche Probleme und Gefahren die Ausführung der Teilresektion des Kehlkopfkarakzinoms mit sich bringt. Die Möglichkeit bei den funktionserhaltenden Eingriffen potentiell maligne Epithelverbände oder auch Karzinomreste an der Oberfläche und in der Tiefe unerkannt zurückzulassen ist beträchtlich, in unserem Material betrug diese 21 %. Wir befinden uns hierbei in Übereinstimmung mit Müller (20 %). Dass trotzdem einige günstige Statistiken über Teilresektionen des Kehlkopfes veröffentlicht werden konnten, beweist nicht nur das hohe technische Können dieser Laryngologen, sondern auch die ganz besonders hohe Verantwortung, die sie bei der Indikationsstellung zu einer partiellen Kehlkopfentfernung übernehmen. Diese geglückten Fälle werden Ausnahmen bleiben. Unsere Erfahrungen (Diss. Weiss) an dem umfänglichen Krankengut der Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik Frankfurt /Main decken sich mit denen anderer grosser Kliniken, die auf Teilresektionen bisher verzichtet haben, dahingehend, dass Radikalität und Sicherheit den Vorrang besitzen vor der Erhaltung der Organfunktion.

Zusammenfassung

Bei 93 menschlichen Kehlköpfen, die wegen eines Malignoms exstirpiert werden mussten, wurde die Schleimhaut der makroskopisch unauffälligen Kehlkopfhälfte auf atypische Epithelverhältnisse hin untersucht. Die in letzter Zeit bei Kehlkopfgesunden herausgestellte Altersabhängigkeit der Plattenepithelmetaplasie an Orten mit physiologischem Flimmerepithel konnten wir an unserem Material nicht beobachten. Vielmehr fanden wir diese bei einem ausserordentlich hohen Prozentsatz (90 - 100 %) in sämtlichen Altersklassen, wenn auch die Altersstufen der 50- bis 70-jährigen bei unseren Beobachtungen zahlenmässig überwiegen. Mit ihr war sehr häufig eine Epithelhyperplasie kombiniert. Deshalb wird erneut auf die Bedeutung der hyperplastischen Plattenepithelmetaplasie als einer Vorbedingung für die Karzinomentstehung hingewiesen.

Ein echtes multizentrisches Karzinom haben wir nicht festgestellt, hingegen lag in 27 Fällen (21 %) eine parakanzeröser Randbelag (9 mal), bzw. ein Karzinom (18 mal) vor, das von der Gegenseite übergewachsen war. Während bei den gut abgegrenzten, inneren Kehlkopfkarzinomen das Überwachsen über die vordere Kommissur in das gegenüberliegende Stimmband viermal so häufig vorkam wie in das Taschenband, verhielt es sich beim ausgedehnten inneren Larynxkarzinom annähernd umgekehrt.

Bezüglich der Ätiologie des Kehlkopfkrebsses wird eine chronische Schädigung der Schleimhaut durch inhalative Kanzerogene diskutiert. Allerdings sprechen die eigenen Inhalationsversuche an 3 Kehlkopfgesunden, sowie die anamnestischen Befunderhebungen bei unseren 93 Patienten gegen die Annahme, dass die Lokalisation des Kehlkopfkrebsses ursächlich mit einer einseitigen Behinderung der Nasenatmung zusammenhängt.

Wegen des wechselnden Erscheinungsbildes der Plattenepithelmetaplasie bei Gesunden wäre eine grössere Varianz der primären Krebslokalisation im Kehlkopf zu erwarten. Dass vielmehr Prädislokationsstellen vorhanden sind, die auch mechanisch bedingt sein können, steht wahrscheinlich ursächlich mit der flächenhaft ausgedehnten Plattenepithelmetaplasie in Zusammenhang, die bei unseren Untersuchungen zum Zeitpunkt des klinisch manifesten Karzinoms angetroffen wurde. Hierdurch vermindert sich die Zahl der Grenzflächen von Zylinder- und Plattenepithel erheblich. Wenn auch in der Literatur in einzelnen Fällen eine theoretisch denkbare multizentrische Krebsentstehung bewiesen werden konnte, so entzieht sich diese der Beobachtung in der Mehrzahl der Krebse wahrscheinlich durch frühzeitige Verschmelzung ihrer Anlagen.

Abschliessend wird aufgrund der mitgeteilten Befunde auf die Gefahren der funktionserhaltenden Teilresektion des Kehlkopfes hingewiesen.

Literatur

=====

Altmann F., Ginsberg J., Stout A.P.: Intraepithelial Carcinoma (Cancer in situ) of the Larynx. AMA, Arch. Otolaryng. 56 (1952), 121.

Bargmann E.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Verl. Thieme, Stuttgart, 1959.

Bauer K.H.: Das Krebsproblem. Verl. Springer, Berlin, 1963, S. 401.

Birmeyer G.: Inhalationsnoxen und ortsfremdes Plattenepithel im Larynx. Arch. f. Gewerbepathologie und Gewerbehygiene 17 (1959), 294.

Birmeyer G.: Über die Beziehungen zwischen Inhalationsnoxen und Lokalisation des Larynxcarcinoms. Z. f. Krebsforschung 64 (1961), 283.

Büngeler F.: Der Begriff der Präkanzerose. Strahlentherapie 96 (1955), 29.

Feyerter F.: "Symposium über Carcinoma in situ". 50. Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Gynäkologie, Hamburg 1955. Geburtsh. und Frauenheilk. 15 (1955), 869.

Günzel F.: Histologische Untersuchungen zur Frage der Entwicklung und Ausbreitungstendenz von bösartigen Geschwülsten des Kehlkopfeinganges. Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk.-Heilk. 176 (1960), 747.

Grundmann E., Hillmanns H.G., Rha K.:
Verhandl. Dtsch. Path. Gesellschaft 44. Tagung, München (1960), S. 261.

Hamperl H.: Definition and classification of the so-called Carcinoma in situ. Ciba Foundation Study Group no. 3; Cancer of Cervix. Diagnosis of early forms (London 1959).

Heiss R.: Der Kehlkopf. Handbuch der Mikroskop. Anatomie d. Menschen (herausgeg. von W. v. Möllendorff) V/3, Springer, Heidelberg (1936), S. 72.

Heymann R.: Beitrag zur Kenntnis des Epithels und der Drüsen des menschl. Kehlkopfes im gesunden u. im kranken Zustand. Virchows Arch. path. Anat. 118, 320 (1889).

Hillemanns H.G.: Entstehung und Wachstum des Zervixcarcinoms. Verl. S. Karger, Basel, 1964.

Jelinek R.: Die Ausbreitung des Plattenepithels und des Flimmerepithels im Kehlkopf. Z. f. Laryng. Jg. 45 (1966), 1.

Kanthack A.A.: Studien zur Histologie der Larynxschleimhaut. Virchows Arch. path. Anat. 118, 137 (1889).

Kermauner F.: zit. bei O. Kleinsasser und K. H. Heck.

Kleinsasser O., Heck K. H.: Über das sogenannte Carcinoma in situ des Kehlkopfes. Arch. Ohr. - Nas. - Kehlk. - Heilk. 174 (1959), 210.

Kleinsasser O.: Über die verschiedenen Formen der Plattenepithelhyperplasien im Kehlkopf und ihre Beziehungen zum Karzinom. Arch. Ohr. - Nas. - Kehlk. - Heilk. 174 (1959), 290.

Kleinsasser O.: Die Klassifikation und Differentialdiagnose der Epithelhyperplasien der Kehlkopfschleimhaut auf Grund histo-morphologischer Merkmale. Z. Laryng. Jg. 42 (1963), 339.

Kleinsasser O.: Über die Histogene und das Wachstum junger Kehlkopfkrebse. Z. Laryng. Jg. 42 (1963), 499.

Köhn K.: Zur Pathologie der gutartigen Stimmbandprozesse. HNO-Wegweise 8 (1959/60), 71.

Minnigerode B.: Zur Ausbreitung des Plattenepithels im menschlichen Kehlkopf im Hinblick auf die Entstehung der "hellen Fläche" am hinteren Taschenbandende. Arch. Ohr. - Nas. - Kehlk. - Heilk. 179 (1962), 290. - Diskussionsbemer. zum Vortrag von Ruckes und Causé 47. Tagung der Südw.-Deutsch. HNO-Ärzte, Marburg /Lahn, 1963.

Müller E.: Untersuchungen über das subglottische Wachstum innerer Kehlkopfkrebse. Arch. Ohr. - Nas. - Kehlk. - Heilk. 168 (1955), 188.

Müller E.: Plattenepithelmetaplasie und inneres Kehlkopfcarcinom. Arch. Ohr. - Nas. - Kehlk. - Heilk. 173 (1958), 193.

Müller E.: Über den Befall des Gerüstes beim inneren Kehlkopfkarcinom. Z. Laryng. 45 (1966), 512.

Nessel E.: Die Berufschäden des Kehlkopfes. Arch. Ohr. - Nas. - Kehlk. - Heilk. 185 (1965), 379 - 464.

Noell G.: Zur Frage der altersbedingten Veränderungen der Larynxschleimhaut. Arch. Ohr. - Nas. - Kehlk. - Heilk. 179 (1962), 361.

Ober, K., Kaufmann C., Hamperl H.: Carcinoma in situ, beginnendes Karzinom und klinischer Krebs der Cervix uteri. Geburtsh. u. Frauenheilk. 21 (1961), 259.

Patzelt V.: nach R. Heiss.

Rosemann G.: Über das Vorkommen multizentrischer Carcinomata in situ und Karzinome der Epiglottis. Z. Laryng. Jg. 42 (1963), 641.

Rosemann G.: Diskussionsbemerkt. zum Vortrag von Ruckes und Causé, 47. Tagung Südw.-Deutscher HNO-Ärzte, Marburg 1963.

Rosemann G.: Autoradiographische Untersuchungen an Kehlkopfprobe-excisionen. Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk.-Heilk. 185 (1965), 704.

Ruckes J., Causé A.: Über Ausdehnung und Vorkommen von Plattenepithel am menschlichen Taschenband. Z. Laryng. Jg. 43 (1964), 197.

Ruckes J.: Dyschylie und Microlithiasis im menschlichen Taschenband in Abhängigkeit vom Lebensalter. Z. Laryng. Jg. 43 (1964), 207.

Ruckes J., Matzker J.: Der Dyschylische Tumor der Taschenlippe. Z. Laryng. Jg. 39 (1960), 796.

Ruppmann E.: Beziehungen zwischen Larynxcarcinom und exogenen Faktoren. HNO-Wegweiser 8 (1959/60), 246.

Ryan R., Mc Donald J.R., Divine K.D.: The Pathologic Effects of Smoking on the Larynx. A.M.A., Arch. Path. 60 (1955), 472.

v. Albertini A.: Histologische Geschulst Diagnostik. Verl. G. Thieme, Stuttgart, 1955, S. 492.

Wittekind D., Strüder R.: Beitrag zur Histogenese des Bronchialcarcinoms I. und II. Mitteilung, Frankf. Z. f. Path. 64 (1953), 294 und 405.

Zilliakus W.: Die Ausbreitung der verschiedenen Epithelarten im menschlichen Kehlkopf und eine neue Methode, dieselbe festzuhalten. Anat. Anz. (1905).

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer:

Prof. Dr. Czerny	Physik
Prof. Dr. Müser	Physik
Prof. Dr. P. Royen	Anorg. Chemie
Prof. Dr. Th. Wieland	Org. Chemie
Prof. Dr. K. Egle	Botanik
Prof. Dr. H. Giersberg	Zoologie
Prof. Dr. W. Kuhl	Zoologie
Prof. Dr. D. Starck	Anatomie
Prof. Dr. Ortmann	Anatomie
Prof. Dr. H. Frick	Anatomie
Prof. Dr. K. Wezler	Physiologie
Prof. Dr. E. Heinz	Physiolog. Chemie
Prof. Dr. Dr. Dr. W. Artelt	Gesch. d. Medizin
Prof. Dr. W. Rotter	Pathologie
Prof. Dr. H. Lapp	Pathologie
Prof. Dr. G. Kahlau	Pathologie
Prof. Dr. H. Zimmermann	Pathologie
Prof. Dr. K. Herzberg	Hygiene
Prof. Dr. Schmith	Gesundheitsfürsorge
Prof. Dr. H. Betke	Arbeits- und Sozialhygiene
Prof. Dr. J. Gerchow	Gerichtsmedizin
Prof. Dr. K. Luff	Gerichtsmedizin
Prof. Dr. O. Grüner	Gerichtsmedizin
Prof. Dr. P. Holtz	Pharmakologie und Toxikologie
Prof. Dr. W. Amelung	Naturheilkunde
Prof. Dr. K. Pirlet	Naturheilkunde
Prof. Dr. E. Wiedemann	Naturheilkunde
Prof. Dr. Dr. Dr. Dr. B. Rajewsky	Med. Strahlenheilkunde
Prof. Dr. Fr. Strnad	Med. Strahlenheilkunde
Prof. Dr. W. Hellriegel	Med. Strahlenheilkunde

Prof. Dr. E. Güntz	Orthopädie
Prof. Dr. R. Geißendörfer	Chirurgie
Prof. Dr. E. Ungeheuer	Chirurgie
Priv.-Doz. W. Weber	Chirurgie
Prof. Dr. K. Weiße	Kinderheilkunde
Prof. Dr. J. Zutt	Neurologie und Psychiatrie
Prof. Dr. C. Kulenkampff	Neurologie und Psychiatrie
Prof. Dr. R. Degkwitz	Neurologie und Psychiatrie
Prof. Dr. J. Otto	Augenheilkunde
Prof. Dr. W. Lieb	Augenheilkunde
Prof. Dr. Fr. Hermann	Dermatologie
Prof. Dr. E. Landes	Dermatologie
Prof. Dr. Mittermaier	Hals-Nasen-Ohren - Heilkunde
Prof. Dr. G. Rossberg	Hals-Nasen-Ohren - Heilkunde
Prof. Dr. O. Käser	Frauenheilkunde
Prof. Dr. L. Heller	Frauenheilkunde
Prof. Dr. K.H. Brehm	Frauenheilkunde
Prof. Dr. F. Hoff	Innere Medizin
Prof. Dr. J. Frey	Innere Medizin
Prof. Dr. R. Heintz	Innere Medizin
Prof. Dr. R. Altmann	Innere Medizin

Wien

Prof. Dr. Lauda	Innere Medizin
Prof. Dr. Fuchsig	Chirurgie
Prof. Dr. Braitenberg	Frauenheilkunde
Prof. Dr. Pillat	Augenheilkunde
Prof. Dr. Novotny	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
Prof. Dr. Langer	Zahnheilkunde
Prof. Dr. Brücke	Pharmakologie und Toxikologie

Bildanhang

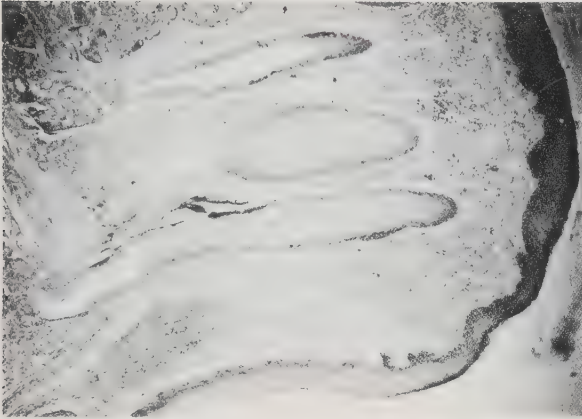


Abb. 2a: Plattenepithelmetaplasie des Taschenbandes . Einwachsen des Epithels in die Drüsengänge mit Obliteration und nachfolgender Gangektasie ohne nennenswerte Dyschylie. HE, 25 x.



Abb. 2 b: Gleicher Kehlkopf wie Abb. 2a. Das in die Taschenband- und Ventrikeldrüsen einwachsende metaplastische Plattenepithel täuscht eine Infiltration der Epithelleisten vor. HE, 25 x.

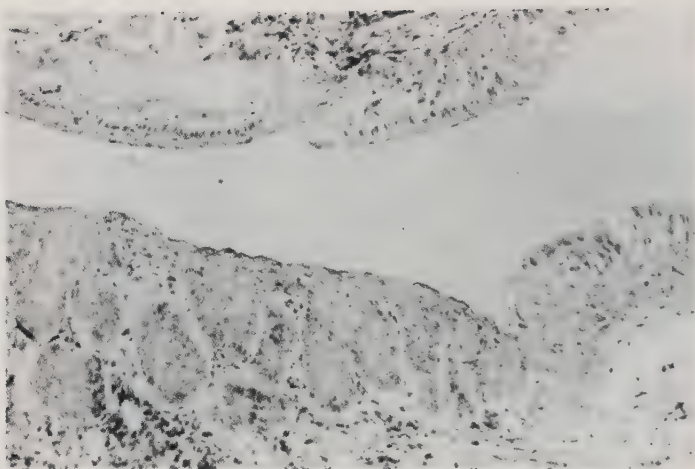


Abb. 3a: Flächenhaft ausgedehntes Carcinoma in situ des Taschen- und Stimmbandes, das in den Ventrikel eingewachsen ist. Hier grenzt es am Dach mit einer "schrägen", am Boden dagegen mit "senkrechter" Linie an das Flimmerepithel an. HE, 63 x.

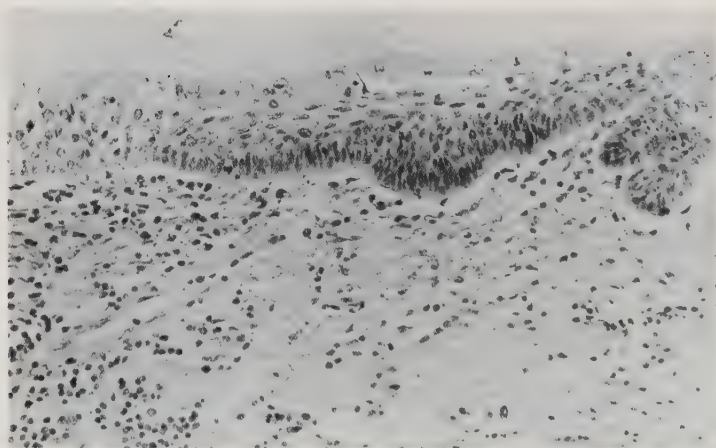


Abb. 3b: Zungenförmiger Ausläufer des Carcinoma in situ des Taschenbandes (gleicher Fall wie Abb. 3a). Das Flimmer-epithel wird hierdurch wie durch einen Keil von der ernährenden Basalis abgeschoben. HE, 160 x.

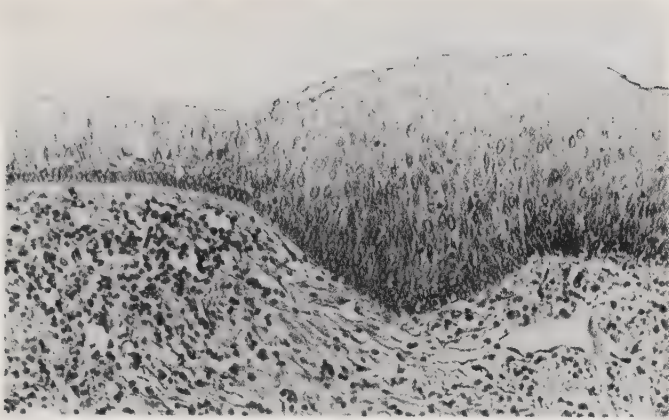


Abb. 4a: Ventrikelschleimhaut mit Plattenepithelmetaplasie. Die Grenze zum Flimmerepithel ist verhältnismässig scharf, fast senkrecht zur Oberfläche. Auf der durchlaufenden Basalmembran stehen die Zylinderepithelkerne palisadenförmig aufgereiht, die Plattenepithelkerne liegen dagegen ungeordnet. HE, 160 x.

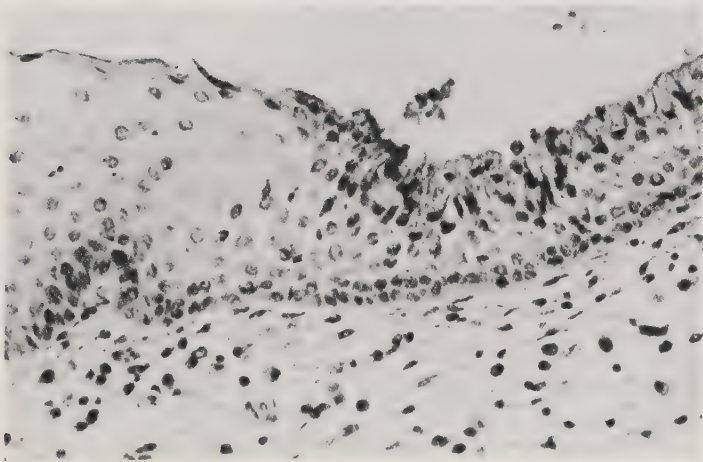


Abb. 4 b: Scharfe Epithelgrenze am oberen Rand des Stimmbandes zum Ventrikulus Morgagni. Dem Zylinderepithel fehlt der Flimmersaum. Hier besteht eine deutliche Zellunruhe mit Kernpyknosen und Mitosen. HE, 400 x.

Ehrenwörtliche Erklärung

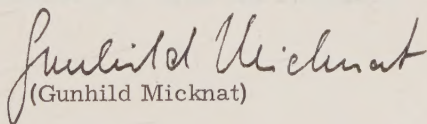
Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

"Über die Häufigkeit und Bewertung pathologischer Epithelverhältnisse der Kehlkopfschleimhaut beim Kehlkopfkarcinom."

in der Hals - Nasen - Ohren - Universitäts-Klinik Frankfurt /Main unter Leitung von Professor Dr. R. Mittermaier mit Unterstützung durch Herrn Oberarzt Dr. G. Rosemann ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 28. Oktober 1966


(Gunhild Micknat)

Lebenslauf

Am 21. März 1940 wurde ich in Köln als Tochter des Facharztes für Chirurgie, Dr. med. Günther Micknat und seiner Ehefrau Hil-da, geb. Binder, geboren. Bedingt durch den zweiten Weltkrieg lebte ich zusammen mit meiner Mutter von 1942 bis 1955 in Hinter-zarten i. Schwarzwald. Mein Vater starb im März 1943 (nach Sta-lingrad) in russischer Gefangenschaft.

Vom Herbst 1946 bis zum Herbst 1950 besuchte ich die Volksschule in Titisee i. Schwarzwald. Anschliessend war ich bis 1955 Schülerin des neusprachlichen Gymnasiums in Neustadt i. Schwarzwald. 1955 siedelte meine Mutter mit mir nach Frankfurt am Main über. Wegen Umschulungsschwierigkeiten kam ich nach Köln und besuchte dort von Ostern 1955 bis zur Reifeprüfung am 5. März 1959 die Kaiserin Augusta Schule, ein alt- und neusprachliches Gymnasium.

Zum Sommersemester 1959 begann ich an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main mit dem Medizinstudium. Am 13. Februar 1960 legte ich an dieser Universität die Naturwis-senschaftliche und am 21. Oktober 1961 die Ärztliche Vorprüfung ab. Vom 1. März 1962 bis zum 30. Juni desselben Jahres war ich ordentliche Studentin der Universität Wien. Der Abschluss des Me-dizinstudiums erfolgte in Frankfurt am Main, wo ich am 14. Janu-ar 1965 das Medizinische Staatsexamen bestanden habe.

Zur Zeit bin ich im zweiten Jahr der Medizinalassistentenzeit. Von dieser Pflichtzeit habe ich bisher 6 Monate (1965) an der I. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt am Main, 6 Monate (1965/66) auf der Chirurgischen Abteilung des Kreis- und Stadt-krankenhauses Wolfhagen bei Kassel und 3 1/2 Monate (1966) an der Hals-Nasen- und Ohrenklinik Frankfurt am Main abgeleistet.

Frankfurt am Main, den 28. Oktober 1966


(Gunhild Micknat)

